

Corticoïdes en anesthésie

Emmanuel Marret^{1,*}, Francis Bonnet²

¹Service d'Anesthésie, Institut Hospitalier Franco-Britannique. 4 rue Kleber. 92300 Levallois-Perret.

²Service d'Anesthésie-Réanimation Hôpital Tenon, Groupe Hospitalier Universitaire Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Pierre & Marie Curie, Paris VI. 75020 Paris.

*Auteur correspondant : drmarret@gmail.com

POINTS ESSENTIELS

- La dexaméthasone est le corticoïde le plus étudié en médecine périopératoire.
- La dexaméthasone est recommandée pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires chez les patients à risque. La dose recommandée est de 4 à 8 mg, administrée à l'induction de l'anesthésie, en intraveineux.
- Les corticoïdes diminuent la douleur postopératoire au repos et au mouvement.
- Les corticoïdes administrés par voie systémique ou local diminuent les douleurs oro-pharyngées postopératoires.
- La dexaméthasone a un effet d'épargne morphinique.
- La dexaméthasone est un adjuvant des anesthésiques locaux lors d'un bloc nerveux périphérique.
- La dexaméthasone associée aux anesthésiques locaux prolonge la durée du bloc sensitif et du bloc moteur et a été principalement étudiée lors des blocs du membre supérieur.
- L'administration intraveineuse de dexaméthasone peut prolonger l'analgésie des patients ayant un bloc nerveux.
- Les corticoïdes ont un effet sur les suites postopératoires.
- Les corticoïdes pourraient diminuer les complications postopératoires sévères notamment après chirurgie cardiaque ou abdominale majeure.
- En chirurgie ambulatoire, ils améliorent les scores de douleur et les scores de récupération.
- Les corticoïdes modifient l'équilibre glycémique périopératoire.

INTRODUCTION

L'utilisation des corticoïdes est de plus en plus fréquente en médecine périopératoire. Initialement, ils ont été étudiés pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices dans le but de limiter la réponse au stress chirurgical. La recherche s'est ensuite focalisée sur les nausées-vomissements postopératoires (NVPO). La prise en charge de cette pathologie est devenue un des enjeux de l'anesthésie et de la chirurgie moderne afin de faciliter la prise en charge de patients opérés en ambulatoire, une réhabilitation postopératoire efficace et d'assurer un meilleur confort des patients ayant une anesthésie où les NVPO ne devraient plus être vécues comme une fatalité. Plusieurs études et des méta-analyses ont démontré l'efficacité des corticoïdes pour prévenir les NVPO [1]. Les corticoïdes sont ainsi recommandés en médecine périopératoire pour la prévention des NVPO et doivent être intégrés dans les algorithmes de prise en charge [1]. La dexaméthasone a été le corticoïde le plus étudié dans cette indication. Toutefois, les corticoïdes ont continué à être étudiés en médecine périopératoire pour leurs propriétés anti-inflammatoires dans un but antalgique et de la réduction de la réaction au stress. La dexaméthasone a continué à être la molécule la plus étudiée.

CORTICOÏDES, NAUSÉES ET VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES

L'effet antiémétique des stéroïdes a été initialement mis en évidence chez les patients souffrant de nausées et de vomissements lors de l'administration des chimiothérapies. Bien que les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cet effet ne soient pas, à l'heure actuelle, totalement élucidés, il semble indépendant de celui des autres antiémétiques et actuellement recommandés dans les stratégies de prévention des nausées-vomissements chimio-induites. Dans le contexte périopératoire, plusieurs essais et méta-analyses ont été ainsi consacrés à ce sujet. Le corticoïde majoritairement étudié a été la dexaméthasone administrée par voie intraveineuse. De nombreuses situations ont été évaluées et ont clairement démontré l'efficacité de la dexaméthasone. Elle est bénéfique soit de façon générale chez des patients ayant plus ou moins des facteurs de risque de NVPO [2] soit dans des domaines chirurgicaux précis comme celui de l'amygdalectomie, de la thyroïdectomie ou de la cholécystectomie ou de la chirurgie gynécologique laparoscopique [3-6], soit administrée seule ou en association à un autre antiémétique [2], aussi bien chez l'enfant [7] que chez l'adulte [2]. En raison de leur délai d'action, leur administration en début d'anesthésie est plus efficace qu'en fin d'intervention [1]. Comme pour la prévention des nausées liées aux chimiothérapies, leur effet est indépendant de celui des autres antiémétiques d'efficacité démontrée avec lesquels ils peuvent être utilisés en association [2]. Cet aspect a bien été démontré dans l'étude d'Apfel et coll. qui évaluait plusieurs stratégies de prévention des NVPO, en combinant chacune des stratégies proposées. La

dexaméthasone permettait une réduction de risque de NVPO de 26% comparable à l'ondansétron et au dropéridol mais supérieure à une anesthésie totale intraveineuse avec du propofol (19%) et à l'éviction du protoxyde d'azote (12%) [2]. L'association d'inhibiteurs des récepteurs 5-HT₃ (sétrons) et/ou du dropéridol à la dexaméthasone est ainsi plus efficace que chaque agent pris séparément [2, 8, 9]. Chez l'enfant la réduction de risque de NVPO est de l'ordre de 50-60% comparable à celle des sétrons tandis que la combinaison des deux aboutit à une réduction de risque de 80% [8]. La dexaméthasone est aussi efficace pour prévenir les NVPO chez les patients ayant une anesthésie spinale [10].

L'utilisation de la dexaméthasone pour la prévention des NVPO a fait l'objet de plusieurs recommandations dont celle publiée par la Société française d'anesthésie et de réanimation [11] ainsi que par d'autres instances internationales [1]. L'administration préventive de dexaméthasone, en début d'anesthésie, se justifie si l'incidence des NVPO est a priori élevée. L'incidence de NVPO peut être estimée à partir du score d'Apfel se basant sur des facteurs de risque liés au patient (sexe féminin, non fumeur, antécédents de mal des transports ou de NVPO) et liés à son traitement (administration d'opiacés). D'autres éléments liés à l'anesthésie (administration de protoxyde d'azote ou d'agents halogénés) et/ou lié au geste chirurgical (traitement du strabisme, amygdalectomie, durée) peuvent aussi être pris en compte pour évaluer le risque de NVPO. La dexaméthasone peut être associée à un (dropéridol) ou deux (dropéridol et sétron) antiémétique en fonction du score d'Apfel [12]. La constatation d'un risque très élevé conduit à combiner la dexaméthasone avec plusieurs antiémétiques (dropéridol + sétron). A l'inverse, un risque de l'ordre de 10% ne justifie pas une politique de prévention mais de traiter uniquement les patients qui présentent des symptômes et avec d'autres antiémétiques que la dexaméthasone. L'effet curatif immédiat de la dexaméthasone sur les NVPO n'est pas démontré mais peut avoir un intérêt pour en éviter la récurrence.

La dose actuelle recommandée pour prévenir les NVPO est de 4 à 8 mg. Une méta-analyse publiée en 2013 n'a pas démontré de bénéfice avec les doses de plus de 8 mg par rapport à la dose de 4 à 5 mg sur les NVPO survenant dans les 24 premières heures [13]. En pédiatrie, la dose recommandée est de 0,15 mg/kg (max 5 mg). L'existence d'un effet-dose a été démontrée par Czarnetzki et al. [14] dans le cadre de l'amygdalectomie chez l'enfant en comparant des doses de 0,05, 0,15 et 0,5 mg/kg. Malheureusement, l'administration d'une dose de 0,5 mg/kg, si elle était plus efficace qu'une dose inférieure (38% de NVPO dans le groupe de patients recevant 0,05 mg/kg contre 24% dans le groupe 0,15 mg/kg et 12% dans le groupe recevant 0,5 mg/kg), était associée avec une incidence accrue de complications hémorragiques (risque relatif 6,8). Cette augmentation du risque hémorragique lors d'une amygdalectomie avec une dose élevée à 0,5 mg/kg n'a pas pu être éliminée dans une étude récemment publiée dans le JAMA [15]. La dexaméthasone diminue le risque de NVPO chez les patients recevant une PCA morphine [16] avec une efficacité augmentée lors d'une association avec un neuroleptique ou un sétron [17].

CORTICOÏDES, DÉXAMÉTHASONE ET DOULEUR

L'efficacité antalgique des corticoïdes a été évaluée dans plusieurs études randomisées, contrôlées contre placebo. L'une des premières études sur l'utilisation des corticoïdes en chirurgie a été faite pour mesurer leurs effets sur la douleur et l'œdème après extraction dentaire dans les années 80 [18]. Au début des années 90, l'équipe d'Henrik Kehlet observait que l'administration de 30 mg/kg de méthylprednisolone permettait une diminution de la douleur postopératoire après colectomie chez des patients ayant une analgésie péridurale [19]. L'objectif principal de cette étude était cependant la diminution de la réponse neuro-hormonale liée au stress chirurgical et peu d'études ont poussé les investigations vers l'intérêt antalgique des corticoïdes administrés en périopératoire même si l'efficacité sur la douleur postopératoire était observée par d'autres auteurs à cette époque [20].

L'intérêt antalgique des corticoïdes a principalement été étudié dans les années 2000. La majorité des études a alors utilisé la dexaméthasone, corticoïde ayant une action anti-inflammatoire plus prolongée que la méthylprednisolone. D'autres corticoïdes ont été étudiés comme la bêtaméthasone ou prednisone [21, 22]. Les corticoïdes sont, dans la plupart des essais injectés, avant l'incision chirurgicale, administrée par voie intraveineuse, sous la forme d'une dose unique et associés à une analgésie multimodale associant selon les études du paracétamol, un AINS, un opioïde ou/et un antiépileptique de type gabapentine ou prégabaline. Pour la dexaméthasone, la dose est variable selon les études allant de 4 à 80 mg. On peut noter que la dose la plus étudiée est celle de 8 mg. De Oliveira et al. [23] ont réalisé une méta-analyse de 24 essais randomisés (2751 patients inclus) sur l'efficacité analgésique de la dexaméthasone. Le type de chirurgie est varié allant de la cure hémorroïdaire à la chirurgie orthopédique majeure en passant par la chirurgie endonasale. Les auteurs observent une efficacité sur la douleur au repos et au mouvement aussi bien en postopératoire immédiat (dans les 4 premières heures postopératoires) ou plus tardivement (vingt-quatrième heure postopératoire). La consommation en morphiniques postopératoire était aussi diminuée par la dexaméthasone. Le délai avant la première prise d'antalgiques après la chirurgie était aussi prolongé par la dexaméthasone. Aucune conclusion ne pouvait par contre être portée sur l'effet de la dexaméthasone sur la douleur chronique du fait de l'absence d'essais ayant étudié cette question dans cette méta-analyse. De plus, les auteurs ont séparé les études en fonction de la dose administrée. La posologie de dexaméthasone allant 0,11 à 0,2 mg/kg semble plus efficace qu'une dose plus faible. La majorité des études incluses dans cette méta-analyse concernait des patients ayant une anesthésie générale. Quelques études ont évalué l'action des corticoïdes systémiques chez des malades bénéficiant d'une technique locorégionale de type neuraxiale. Dans le cadre d'une méta-analyse, Allen et coll. ont récemment étudié les effets de la dexaméthasone chez les patients ayant reçu une injection de morphine soit dans l'espace péridural ou soit lors d'une rachimorphine [10]. Sept études randomisées avec un groupe placebo ont reporté des scores de

douleur postopératoire. La douleur postopératoire précoce (H4) n'était pas significativement diminuée à la différence de la douleur mesurée à la vingt-quatrième heure (Différence moyenne pondérée (DMP)= - 0,3 [IC95% :-0,37 ; -0,02]). L'effet était encore plus marqué lorsque les auteurs rassemblaient uniquement les essais ayant étudié la dose de 8 mg de dexaméthasone (DMP = -1 [IC95% :-1,45 ; -0,55]). Le recours aux antalgiques de secours postopératoires était aussi diminué d'environ 25% dans cette méta-analyse.

D'autres méta-analyses se sont intéressées à l'effet des corticoïdes, principalement la dexaméthasone, mais en sélectionnant des études ayant une procédure chirurgicale identique. Karanicolas et al. [3] ont ainsi observé que l'administration de la dexaméthasone permettrait de diminuer l'intensité de la douleur après cholécystectomie (moyenne diminuée de -0.87 [intervalle de confiance à 95% : -0,78 ; -0,98]). Des résultats similaires en termes de diminution de scores de douleur ont été aussi observés dans une méta-analyse réunissant 5 essais incluant des patients opérés d'une thyroïdectomie [5]. Les besoins en antalgique étaient aussi diminués dans cette méta-analyse. La dexaméthasone diminue aussi la douleur lors de l'amygdalectomie [6]. L'effet antalgique n'est d'ailleurs pas uniquement retrouvé dans la population adulte. Chez l'enfant, les corticoïdes comme antalgique ont été principalement étudiés lors de l'amygdalectomie. Dans cette population, ils permettent une diminution de la douleur postopératoire en plus de leur effet bénéfique sur les NVPO et la reprise de l'alimentation [24]. Il est difficile de proposer d'emblée une dose optimale à administrer dans cette population puisque les essais ont étudié des posologies allant de 0,15 à 1 mg/kg. De plus, il est à noter qu'une étude randomisée, réalisée en double aveugle chez des enfants opérés d'une amygdalectomie a observé une augmentation du risque de saignement postopératoire [14]. Cette étude avait initialement pour but d'évaluer la dose-réponse de la dexaméthasone sur les NVPO. Cet effet indésirable a conduit les auteurs à arrêter prématurément leur essai. Les auteurs observaient cependant que l'incidence la plus importante pour les hémorragies postopératoires était dans le groupe 0,5 mg/kg sans différence. L'observation de l'augmentation du risque hémorragique dans cette étude peut être liée au hasard (erreur de type I). Ces résultats n'ont pas en effet été observés dans d'autres études [25]. La dose de 0,15 mg/kg est sans doute à privilégier dans ce contexte.

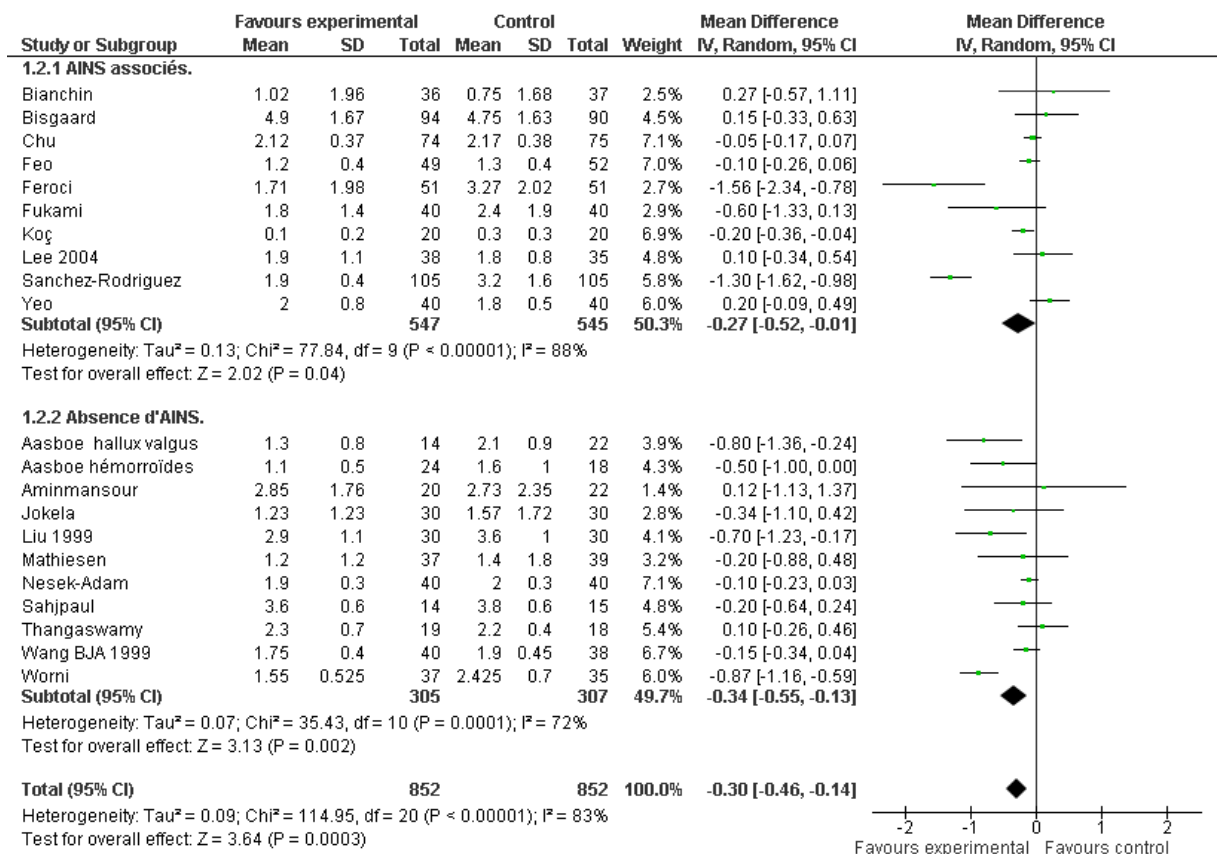
La chirurgie ambulatoire est une situation où la prise en charge de la douleur postopératoire l'une des clés de la réussite comme d'ailleurs l'absence de NVPO. Pour l'amygdalectomie en ambulatoire, l'intérêt des corticoïdes vient d'être évoqué dans le paragraphe précédent. D'autres essais ont observé un bénéfice antalgique des corticoïdes dans d'autres situations chirurgicales réalisées en hospitalisation de jour [23 , 26 , 27 , 28 , 29]. Cet effet est principalement observé sur les 24 premières heures postopératoires [26 , 29]. Une posologie d'au moins 0,1 mg/kg semble nécessaire pour observer à la fois les effets antalgiques de la dexaméthasone et ses effets annexes sur la récupération postopératoire [23]. Murphy et al. [28] ont évalué l'effet d'une injection préopératoire de 8 mg de dexaméthasone sur un score multiparamétrique réalisé chez des patients opérés d'une cholécystectomie laparoscopique en ambulatoire. Les corticoïdes permettaient d'améliorer à

la fois les scores de douleurs, de bien-être et de fatigue des 24 premières heures. Les besoins en antalgique ainsi que la durée de séjour étaient dans le même temps diminués.

Une étude a regardé l'effet de la prednisone orale (50 mg) dans le cadre de la cholécystectomie et n'a pas retrouvé de bénéfice [30]. La molécule à privilégier reste donc la dexaméthasone. Chez l'enfant, une étude a aussi retrouvé un bénéfice antalgique de l'administration de la dexaméthasone systémique en chirurgie urologique réalisée en ambulatoire [31]. Hong et coll. ont en effet observé qu'une dose intraveineuse de 0,5 mg/kg (10 mg maximum) permettait de diminuer le recours aux antalgiques et les antalgiques en postopératoires chez des enfants recevant de plus une anesthésie caudale.

Les corticoïdes sont habituellement administrés dans le cadre d'une analgésie multimodale. Dans cette situation, l'efficacité des AINS est clairement démontrée avec une diminution des scores de douleur et des effets secondaires [32]. L'une des questions est de savoir si l'administration des corticoïdes présente aussi un intérêt antalgique chez les patients recevant des AINS. Notre équipe a réalisé une méta-analyse visant à évaluer le bénéfice antalgique des corticoïdes administrés par voie systémique chez des adultes opérés sous anesthésie générale. Nous avons étudié spécifiquement l'efficacité des corticoïdes sur la douleur postopératoire en cas de prise d'AINS dans les 2 groupes, soit dans dix études (1 092 patients). Une diminution significative de la douleur dans le groupe corticoïdes a été observée à la vingt-quatrième heure postopératoire (**Figure 1**). Une différence significative était aussi relevée en l'absence de prise d'AINS.

Figure 1.- Méta-analyse des scores EVA douleur à la 24e heure tirées des études ayant inclus ou non des AINS dans leur protocole de prise en charge de la douleur postopératoire.



En conclusion, il existe actuellement une importante littérature (essais randomisés, méta-analyse) qui démontre que les corticoïdes, notamment la dexaméthasone, ont un effet antalgique en médecine périopératoire.

DÉXAMÉTHASONE ASSOCIÉE AUX ANESTHÉSIFIQUES LOCAUX

Le bénéfice des corticoïdes apparaît actuellement ne pas se cantonner à celui d'une diminution de la douleur postopératoire lors d'une administration systémique mais à celui d'adjuvant des anesthésiques locaux. Le bénéfice comme adjuvant pourrait passer par plusieurs mécanismes d'action non exclusifs : soit par un effet systémique lié à la résorption vasculaire des corticoïdes, soit par les propriétés vasoconstrictrices décrites avec certains stéroïdes ou soit par une action directe au niveau neurone via une modulation de la concentration en calcium intracellulaire et des canaux potassiques. Plusieurs études ont récemment mis en évidence l'effet de la dexaméthasone comme adjuvant aux anesthésiques locaux utilisés pour un bloc nerveux périphérique. Cummings et coll. ont ainsi observé une durée d'analgésie prolongée de plus de 50% chez les patients ayant reçu un mélange dexaméthasone - ropivacaïne ou bupivacaïne lors d'un bloc interscalénique dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo [33]. Cette efficacité comme adjuvant a été retrouvée avec des anesthésiques locaux de courte durée d'action (lidocaïne) ainsi que sur la durée du bloc moteur qui est prolongée [34]. Elle semble persister lorsque la clonidine est

déjà utilisée comme adjuvant [35]. La majorité des études ont été réalisées chez des patients ayant un bloc du membre supérieur et seule la dexaméthasone a été étudiée [33-35]. La dose de 8 mg a été la plus étudiée. La courbe dose-réponse n'est donc pas connue ainsi que l'innocuité de l'utilisation de la dexaméthasone dans un cadre hors AMM. Les essais n'ont pas observé des patients ayant présenté une neuropathie dans le groupe dexaméthasone. Le nombre de patients ayant reçu de la dexaméthasone et inclus dans des études est faible (moins de 1 000) et inférieure à celui qu'il faudrait pour considérer que la dexaméthasone (ou son solvant) n'augmente pas la neurotoxicité des anesthésiques locaux et de l'ALR. Une efficacité antalgique de la dexaméthasone a été aussi retrouvée lors d'une administration conjointe de corticoïdes et d'AL encapsulés lors d'une infiltration sous-cutanée [36]. Finalement, une étude a observé que la dexaméthasone intraveineuse prolonge la durée d'action d'environ 50% d'un bloc périmédullaire (caudale) avec de la ropivacaïne [31]. Cette notion d'un effet systémique de la dexaméthasone a été confirmée récemment dans la chirurgie de l'épaule [37]. Dans une étude incluant 150 patients, Desmet et al. n'ont pas trouvé de différence entre une administration intraveineuse ou périnerveuse de dexaméthasone (10 mg) sur la durée du bloc sensitif après une injection unique de ropivacaïne à 0,5% dans l'espace interscalénique.

En conclusion, la dexaméthasone est adjuvant des anesthésiques locaux qui prolonge la durée du bloc sensitif et moteur. Elle a été principalement étudiée lors d'une administration périnerveuse au niveau du membre supérieur. Son intérêt dans les blocs nerveux périphériques du membre inférieur ou lors des infiltrations reste à déterminer.

CORTICOÏDES ET RÉHABILITATION POSTOPÉRATOIRE

Le traitement de la douleur s'intègre actuellement dans une stratégie multimodale. Le concept d'analgésie multimodale ou balancée a pour but d'améliorer l'analgésie en combinant des antalgiques aux effets additifs ou synergiques. L'association de molécules de modes d'action différents permet théoriquement d'améliorer, d'une part, l'efficacité des traitements en agissant sur les différentes composantes de la douleur, et leur sécurité, d'autre part, du fait de profils d'effets indésirables différents [38]. Ce concept physiopathologique s'est imposé dans la pratique quotidienne de l'analgésie bien que peu d'études aient réellement démontré son bénéfice. Les méta-analyses de ces études ont cependant pu mettre en évidence un intérêt de certaines associations d'antalgiques par exemple, AINS + morphine pour réduire l'incidence des NVPO liée à l'administration de morphine. Les corticoïdes, en diminuant la douleur postopératoire, la consommation d'antalgiques non opiacés et la consommation de morphine, s'intègrent dans ce type de prise en charge. Si on ajoute à ces données, leur effet préventif dans la prise en charge des nausées et vomissements postopératoires, ils apparaissent comme des molécules clés de la prise en charge globale des patients, favorisant la réhabilitation postopératoire. Une étude récente portant sur la chirurgie colique va dans ce sens en objectivant que l'administration

de méthylprednisolone améliore la fonction respiratoire et réduit la durée d'hospitalisation [39]. De façon intéressante les bénéfices sont observés aussi bien lorsque les patients ont été opérés par laparoscopie que par laparotomie. Parallèlement on observe une réduction de la réponse inflammatoire à la chirurgie qui est par ailleurs plus marquée après laparotomie que laparoscopie. Cependant, les effectifs sont trop faibles (13 patients par groupe) pour tirer des conclusions définitives. Une autre étude récente, portant sur la chirurgie colique effectuée par laparotomie, associe la réduction de l'intensité de la fatigue postopératoire obtenue après administration de 8 mg de dexaméthasone, à la réduction de la réponse inflammatoire à la chirurgie dont les marqueurs sont les taux d'interleukines [40]. Il est important de noter que ces résultats ont été obtenus en l'absence de pratique de l'analgésie péridurale qui est une autre approche permettant de contrôler la réponse neuroendocrine à la chirurgie et ses conséquences. L'impact de l'administration de dexaméthasone sur la durée d'hospitalisation a été étudié dans la métaanalyse de De Oliveira et al. [23]. L'analyse de 6 études qui ont évalué ce paramètre montre une réduction de la durée d'hospitalisation mais aussi une grande hétérogénéité d'une étude à l'autre inhérente aux pratiques différentes et aux multiples paramètres qui affectent la durée d'hospitalisation.

Les corticoïdes semblent aussi avoir un effet bénéfique sur certaines situations spécifiquement rencontrées en postopératoire. Les troubles laryngés postopératoires (dysphonie, dysphagie) sont un effet indésirable fréquent après la réalisation d'une intubation trachéale ou la mise en place d'un dispositif supraglottique [41]. Plusieurs études ont montré un effet bénéfique des corticoïdes appliqués localement ou administrés en intraveineux pour diminuer ces troubles [42 , 43 , 44 , 45 , 46]. Plus spécifiquement dans le cadre de la chirurgie de la thyroïde, il a été montré que la dexaméthasone pouvait aussi améliorer la dysphonie postopératoire [47 , 48].

CORTICOÏDES ET MORBIDITÉ POSTOPÉRAIRE

Plusieurs études se sont intéressées à l'administration des stéroïdes pour limiter la réponse inflammatoire liée à la chirurgie et les complications qui peuvent l'accompagner. La chirurgie cardiaque est l'une des situations où les effets des glucocorticoïdes ont été sans doute le plus étudiés dans le cadre d'essais randomisés et contrôlés. Dans ce type de chirurgie, de nombreux facteurs (circulation extracorporelle, transfusion, hypothermie, ischémie-reperfusion...) concourent à l'activation des cascades de l'inflammation. Certaines complications postopératoires peuvent être en partie liées à la réponse inflammatoire, comme la survenue d'une fibrillation atriale dont la survenue impacte les suites postopératoires et la durée d'hospitalisation [49]. De nombreux essais ont évalué l'impact des glucocorticoïdes sur les suites de la chirurgie cardiaque et plusieurs méta-analyses ont synthétisé les résultats de toutes ces études (plus de 40 essais ayant inclus plus de 3000 patients) [50-52]. Elles ont montré des résultats clairement en faveur de l'utilisation des stéroïdes : diminution du risque de développer une fibrillation atriale d'environ 30%,

diminution de la durée d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital ainsi que le saignement postopératoire sans augmentation des effets secondaires (infection, mortalité). Le recours à l'insulinothérapie était significativement plus fréquent (risque relatif=1,49) dans le groupe stéroïdes dans une des analyses de la littérature [51]. Il faut noter que toutes ces études ont utilisé les stéroïdes avec des modalités d'administration très différentes aussi bien en termes de molécules (hydrocortisone, méthylprednisolone, prednisone, dexaméthasone) que de posologies (variation supérieure d'un facteur 10 en équivalent d'hydrocortisone) ou de durées d'administration (injection unique ou répétée). Cette littérature sur l'effet des stéroïdes en chirurgie cardiaque a conduit à la réalisation de 2 essais randomisés incluant plusieurs milliers de patients sur l'intérêt potentiel d'une administration de dexaméthasone ou de méthylprednisolone sur la morbidité majeure et la mortalité après chirurgie cardiaque. Les résultats d'un des essais ont été publiés en 2012 [53]. L'étude DECS (*DExamethasone for Cardiac Surgery Trial*) a étudié l'effet d'une forte dose de dexaméthasone (1 mg/kg) administrée avant le départ en circulation extracorporelle de patients opérés en chirurgie cardiaque programmée. Les auteurs évaluaient comme critère principal, la survenue d'une complication majeure (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale, insuffisance rénale ou décès) dans le cadre d'un essai randomisé multicentrique ayant inclus plus de 4400 patients. Le résultat a été négatif sur ce critère malgré qu'une tendance bénéfique de la dexaméthasone puisse être notée (8,5 vs 7% dans le groupe dexaméthasone, RR= 0.83 [IC 95% : 0.67-1.01], p=0.07). Les analyses ont cependant montré des résultats intéressants. Un effet significatif sur la durée de ventilation et sur la survenue d'une insuffisance respiratoire postopératoire (RR= 0.69 [IC 95% : 0.51-0.94], p=0.02) et d'une pneumopathie (RR= 0.56 [IC 95% : 0.46-0.69], p<0.001) a été observé. On peut aussi noter dans cette étude l'absence d'effet significatif de la dexaméthasone sur la fibrillation atriale. Une autre étude ayant prévu d'inclure aussi plusieurs milliers de patients (7500) et évaluant la méthylprednisolone (500 mg) est en cours (*Steroids In caRdiac Surgery Trial (SIRS Trial)*). Dans l'avenir, les résultats de cette autre étude devraient permettre de clarifier la place des stéroïdes en chirurgie cardiaque.

Le bénéfice d'une administration périopératoire des stéroïdes sur la morbidité postopératoire semble aussi s'observer chez les patients opérés d'une chirurgie non cardiaque. Plusieurs essais randomisés ont été réalisés chez des patients opérés d'une chirurgie abdominale majeure (Chirurgie colorectale et hépatectomie). L'impact d'une administration périopératoire des stéroïdes a été résumé par Srinivasa et al. [54] dans une méta-analyse. Les auteurs observent un bénéfice sur les suites postopératoires avec une diminution des complications postopératoires et des infections ainsi que de la durée d'hospitalisation. Ces résultats encourageants reposent sur une littérature beaucoup moins importante (11 essais, 439 patients) que celles de la chirurgie cardiaque. Des données encore plus éparses existent en chirurgie de l'œsophage mais tendent aussi à montrer un effet bénéfique des corticoïdes (dexaméthasone, méthylprednisolone) [55, 56, 57]. Il est à noter qu'une étude randomisée (DeLiT Trial, 381 patients inclus) a été récemment publiée

sans démontrer de bénéfice de la dexaméthasone chez les patients âgés de plus de 40 ans et opérés d'une chirurgie majeure non cardiaque [58]. Ces effets bénéfiques des stéroïdes nécessitent d'être confirmés dans l'avenir par des essais multicentriques même si la dexaméthasone est sans doute déjà largement utilisée en chirurgie abdominale pour la prophylaxie des NVPO [59].

Les corticoïdes ont-ils des effets secondaires lors d'une administration périopératoire?

Les complications potentielles des corticoïdes sont nombreuses et bien connues lors de leur administration sur plusieurs jours. En périopératoire, la question des effets indésirables se pose différemment puisque l'efficacité antalgique a été étudiée qu'avec des schémas posologiques avec une injection unique. Les études randomisées ont été principalement réalisées pour démontrer un bénéfice sur le critère de jugement principal qui était la douleur ou les NVPO. Les effets secondaires étaient évalués comme critère de jugement secondaire. Dans la majorité des cas, aucune différence significative sur les effets indésirables n'a été mise en évidence lorsque ceux-ci ont été recueillis, en sachant qu'il existe dans cette situation un risque statistique de type II. On peut cependant noter qu'un essai sur le sujet a été arrêté avant son terme à cause de la survenue d'effets indésirables. Il s'agit de l'étude de Czarnetzki et al. [14] qui ont retrouvé un excès d'hémorragies après amygdaléctomie. Cette observation n'a cependant pas été retrouvée pas d'autres études ou méta-analyses. Cette différence significative peut ainsi être liée à un risque statistique de type I.

Les études ont relevé que les variations de la glycémie étaient plus importantes avec des valeurs plus élevées dans le groupe dexaméthasone [53, 60, 61, 62]. Cet effet secondaire est le plus fréquemment rapporté dans les essais. Les patients ayant un BMI élevé semblent constituer une population à risque [60, 61]. Une des méta-analyses ayant évalué l'intérêt des corticoïdes en chirurgie cardiaque a noté que le risque d'avoir une hyperglycémie postopératoire nécessitant un recours à l'insuline était aussi plus fréquent chez les patients recevant des corticoïdes [51]. Ces données ont été confirmées dans l'étude DECS [53]. Les corticoïdes administrés en médecine périopératoire influencent ainsi l'équilibre glycémique des patients opérés.

Une diminution du processus de cicatrisation a été évoquée pour expliquer les effets secondaires des corticoïdes. Le risque de fistule digestive est une des complications de la chirurgie abdominale. Plusieurs études rétrospectives ont observé une augmentation de cette complication en cas de prise corticoïdes mais avec des patients recevant une administration chronique et non aiguë [63, 64]. L'effet des corticoïdes sur les complications infectieuses n'est pas établi lors d'une administration périopératoire (injection unique ou utilisation sur une courte durée) pour une chirurgie programmée. La chirurgie cardiaque est une situation où les patients sont exposés à ce risque d'effets indésirables en

postopératoire. Les différentes méta-analyses sur le sujet n'ont pas observé une augmentation du risque d'infections postopératoires dans le groupe corticoïdes [50, 51, 52]. D'autres études de type cas-témoin n'ont pas aussi trouvé d'associations entre l'utilisation de corticostéroïdes et les infections postopératoires [65, 66]. Le risque septique ne doit pas toutefois être occulté lors d'une administration de corticoïdes comme le souligne l'épidémie récente d'infection fongique après l'administration de méthylprednisolone en péridurale [67, 68, 69].

CONCLUSION

La dexaméthasone fait partie de la pharmacopée de la médecine périopératoire mais la recherche doit se poursuivre pour compléter les connaissances sur les corticoïdes peropératoires et déterminer précisément leurs places. La recherche de la dose de corticoïde, et notamment celle de la dexaméthasone, la plus efficace, pour une indication donnée et sans majoration des effets secondaires reste à préciser. De même si la nécessité d'une administration précoce compte tenu du délai d'action, n'est pas discutée, la détermination de la durée optimale d'administration pour un maximum d'efficacité reste également à déterminer. Le meilleur site d'injection voire le mode d'administration est aussi à étudier chez les patients bénéficiant d'une anesthésie locorégionale. Enfin l'impact des corticoïdes sur le devenir des patients à long terme comme sur l'incidence des douleurs chroniques devra aussi être précisé.

RÉFÉRENCES

1. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS, Hooper VD, Kovac AL, Kranke P, Myles P, Philip BK, Samsa G, Sessler DI, Temo J, Tramer MR, Vander Kolk C, Watcha M: Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007;105:1615-1628.
2. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441-2451.
3. Karanicolas PJ, Smith SE, Kanbur B, Davies E, Guyatt GH: The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2008;248:751-762.
4. Wang B, He KH, Jiang MB, Liu C, Min S: Effect of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic gynecological operation: meta-analysis. *Middle East J Anesthesiol* 2011;21:397-402.

5. Chen CC, Siddiqui FJ, Chen TL, Chan ES, Tam KW: Dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing thyroidectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 2012;36:61-68.
6. Diakos EA, Gallos ID, El-Shunnar S, Clarke M, Kazi R, Mehanna H: Dexamethasone reduces pain, vomiting and overall complications following tonsillectomy in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Otolaryngol* 2011;36:531-542.
7. Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA: Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006;97:593-604.
8. Engelman E, Salengros JC, Barvais L: How much does pharmacologic prophylaxis reduce postoperative vomiting in children? Calculation of prophylaxis effectiveness and expected incidence of vomiting under treatment using Bayesian meta-analysis. *Anesthesiology* 2008;109:1023-1035.
9. Kovac AL: Meta-analysis of the use of rescue antiemetics following PONV prophylactic failure with 5-HT₃ antagonist/dexamethasone versus single-agent therapies. *Ann Pharmacother* 2006;40:873-887.
10. Allen TK, Jones CA, Habib AS: Dexamethasone for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;114:813-822.
11. SFAR: Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. 2007.
12. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
13. De Oliveira GS, Jr., Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ: Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2013;116:58-74.
14. Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, Dumont L, Landis BN, Giger R, Dulguerov P, Desmeules J, Tramer MR: Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *Jama* 2008;300:2621-2630.
15. Gallagher TQ, Hill C, Ojha S, Ference E, Keamy DG, Williams M, Hansen M, Maurer R, Collins C, Setlur J, Capra GG, Brigger MT, Hartnick CJ: Perioperative dexamethasone administration and risk of bleeding following tonsillectomy in children: a randomized controlled trial. *Jama* 2012;308:1221-1226.
16. Lee Y, Lai HY, Lin PC, Lin YS, Huang SJ, Shyr MH: A dose ranging study of dexamethasone for preventing patient-controlled analgesia-related nausea and vomiting: a comparison of droperidol with saline. *Anesth Analg* 2004;98:1066-1071, table of contents.
17. Wang PK, Tsay PJ, Huang CC, Lai HY, Lin PC, Huang SJ, Lee Y: Comparison of dexamethasone with ondansetron or haloperidol for prevention of patient-controlled

analgesia-related postoperative nausea and vomiting: a randomized clinical trial. *World J Surg* 2012;36:775-781.

18. Skjelbred P, Lokken P: Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. A controlled trial in bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;21:391-396.

19. Schulze S, Sommer P, Bigler D, Honnens M, Shenkin A, Cruickshank AM, Bukhave K, Kehlet H: Effect of combined prednisolone, epidural analgesia, and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg* 1992;127:325-331.

20. Bigler D, Jonsson T, Olsen J, Brenoe J, Sander-Jensen K: The effect of preoperative methylprednisolone on pulmonary function and pain after lung operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:142-145.

21. Aasboe V, Raeder JC, Groegaard B: Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1998;87:319-323.

22. Tiigimae-Saar J, Leibur E, Tamme T: The effect of prednisolone on reduction of complaints after impacted third molar removal. *Stomatologija* 2010;12:17-22.

23. De Oliveira GS, Jr., Ahmad S, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Altman CS, Panjwani AS, McCarthy RJ: Dose ranging study on the effect of preoperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2011;107:362-371.

24. Steward DL, Grisel J, Meizen-Derr J: Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003997.

25. Geva A, Brigger MT: Dexamethasone and tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;144:838-843.

26. Mattila K, Kontinen VK, Kalso E, Hynynen MJ: Dexamethasone decreases oxycodone consumption following osteotomy of the first metatarsal bone: a randomized controlled trial in day surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:268-276.

27. Jakobsson J: Preoperative single-dose intravenous dexamethasone during ambulatory surgery: update around the benefit versus risk. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:682-686.

28. Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, Vaughn J: Preoperative dexamethasone enhances quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy: effect on in-hospital and postdischarge recovery outcomes. *Anesthesiology* 2011;114:882-890.

29. Dahl V, Spreng UJ, Waage M, Raeder JC: Short stay and less pain after ambulatory anterior cruciate ligament (ACL) repair: COX-2 inhibitor versus glucocorticoid versus both combined. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:95-101.

30. Bisgaard T, Schulze S, Christian Hjortso N, Rosenberg J, Bjerregaard Kristiansen V: Randomized clinical trial comparing oral prednisone (50 mg) with placebo before laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2008;22:566-572.

31. Hong JY, Han SW, Kim WO, Kim EJ, Kil HK: Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopexy. *Br J Anaesth* 2010;105:506-510.

32. Marret E, Beloeil H, Lejus C: What are the benefits and risk of non-opioid analgesics combined with postoperative opioids? *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:e135-151.
33. Cummings KC, 3rd, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, Kurz A, Dalton JE, Brems JJ, Sessler DI: Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 2011;107:446-453.
34. Movafegh A, Razazian M, Hajimaohamadi F, Meysamie A: Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 2006;102:263-267.
35. Vieira PA, Pulai I, Tsao GC, Manikantan P, Keller B, Connelly NR: Dexamethasone with bupivacaine increases duration of analgesia in ultrasound-guided interscalene brachial plexus blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:285-288.
36. Holte K, Werner MU, Lacouture PG, Kehlet H: Dexamethasone prolongs local analgesia after subcutaneous infiltration of bupivacaine microcapsules in human volunteers. *Anesthesiology* 2002;96:1331-1335.
37. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, Plasschaert S, Van Cauwelaert J, Pottel H, Carlier S, Missant C, Van de Velde M: I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2013.
38. White PF, Kehlet H: Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology* 2010;112:220-225.
39. Vignali A, Di Palo S, Orsenigo E, Ghirardelli L, Radaelli G, Staudacher C: Effect of prednisolone on local and systemic response in laparoscopic vs. open colon surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1080-1088.
40. Zargar-Shoshtari K, Sammour T, Kahokehr A, Connolly AB, Hill AG: Randomized clinical trial of the effect of glucocorticoids on peritoneal inflammation and postoperative recovery after colectomy. *Br J Surg* 2009;96:1253-1261.
41. McHardy FE, Chung F: Postoperative sore throat: cause, prevention and treatment. *Anaesthesia* 1999;54:444-453.
42. Ayoub CM, Ghobashy A, Koch ME, McGrimley L, Pascale V, Qadir S, Ferneini EM, Silverman DG: Widespread application of topical steroids to decrease sore throat, hoarseness, and cough after tracheal intubation. *Anesth Analg* 1998;87:714-716.
43. Sumathi PA, Shenoy T, Ambareesha M, Krishna HM: Controlled comparison between betamethasone gel and lidocaine jelly applied over tracheal tube to reduce postoperative sore throat, cough, and hoarseness of voice. *Br J Anaesth* 2008;100:215-218.
44. Tazeh-Kand NF, Eslami B, Mohammadian K: Inhaled fluticasone propionate reduces postoperative sore throat, cough, and hoarseness. *Anesth Analg* 2010;111:895-898.
45. Thomas S, Beevi S: Dexamethasone reduces the severity of postoperative sore throat. *Can J Anaesth* 2007;54:897-901.
46. Park SH, Han SH, Do SH, Kim JW, Rhee KY, Kim JH: Prophylactic dexamethasone decreases the incidence of sore throat and hoarseness after tracheal extubation with a double-lumen endobronchial tube. *Anesth Analg* 2008;107:1814-1818.

47. Worni M, Schudel HH, Seifert E, Inglin R, Hagemann M, Vorburger SA, Candinas D: Randomized controlled trial on single dose steroid before thyroidectomy for benign disease to improve postoperative nausea, pain, and vocal function. *Ann Surg* 2008;248:1060-1066.
48. Schietroma M, Cecilia EM, Carlei F, Sista F, De Santis G, Lancione L, Amicucci G: Dexamethasone for the prevention of recurrent laryngeal nerve palsy and other complications after thyroid surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:471-478.
49. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allesie M, Schotten U: Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace* 2012;14:159-174.
50. Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, Sun J, Rubens FD, Thorlund K, Teoh KH: Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2592-2600.
51. Ho KM, Tan JA: Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009;119:1853-1866.
52. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D: Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:156-165.
53. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D: Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Jama* 2012;308:1761-1767.
54. Srinivasa S, Kahokehr AA, Yu TC, Hill AG: Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 2011;254:183-191.
55. Sato N, Koeda K, Ikeda K, Kimura Y, Aoki K, Iwaya T, Akiyama Y, Ishida K, Saito K, Endo S: Randomized study of the benefits of preoperative corticosteroid administration on the postoperative morbidity and cytokine response in patients undergoing surgery for esophageal cancer. *Ann Surg* 2002;236:184-190.
56. Park SY, Lee HS, Jang HJ, Joo J, Zo JI: Efficacy of intraoperative, single-bolus corticosteroid administration to prevent postoperative acute respiratory failure after oesophageal cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:639-643.
57. Engelman E, Maeyens C: Effect of preoperative single-dose corticosteroid administration on postoperative morbidity following esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2010;14:788-804.
58. Abdelmalak BB, Bonilla A, Mascha EJ, Maheshwari A, Wilson Tang WH, You J, Ramachandran M, Kirkova Y, Clair D, Walsh RM, Kurz A, Sessler DI: Dexamethasone, light anaesthesia, and tight glucose control (DeLiT) randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2013.
59. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH: Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144:961-969.

60. Hans P, Vanthuyne A, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V: Blood glucose concentration profile after 10 mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:164-170.
61. Nazar CE, Lacassie HJ, Lopez RA, Munoz HR: Dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: effect on glycaemia in obese patients with impaired glucose tolerance. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:318-321.
62. Cowie BS, Allen KJ, Said SA, Inder WJ: Anti-emetic doses of dexamethasone suppress cortisol response in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 2010;38:667-670.
63. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P: Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2007;50:331-336.
64. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H: Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006;202:439-444.
65. Gali B, Burkle CM, Klingele CJ, Schroeder D, Jankowski CJ: Infection after urogynecologic surgery with the use of dexamethasone for nausea prophylaxis. *J Clin Anesth* 2012;24:549-554.
66. Bolac CS, Wallace AH, Broadwater G, Havrilesky LJ, Habib AS: The impact of postoperative nausea and vomiting prophylaxis with dexamethasone on postoperative wound complications in patients undergoing laparotomy for endometrial cancer. *Anesth Analg* 2013;116:1041-1047.
67. Kerkering TM, Grifasi ML, Baffoe-Bonnie AW, Bansal E, Garner DC, Smith JA, Demicco DD, Schlepner CJ, Aldoghaither RA, Savaliya VA: Early clinical observations in prospectively followed patients with fungal meningitis related to contaminated epidural steroid injections. *Ann Intern Med* 2013;158:154-161.
68. Kainer MA, Reagan DR, Nguyen DB, Wiese AD, Wise ME, Ward J, Park BJ, Kanago ML, Baumblatt J, Schaefer MK, Berger BE, Marder EP, Min JY, Dunn JR, Smith RM, Dreyzehner J, Jones TF: Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone in Tennessee. *N Engl J Med* 2012;367:2194-2203.
69. Malani AN, Vandenberg DM, Singal B, Kasotakis M, Koch S, Moudgal V, Jagarlamudi R, Neelakanta A, Otto MH, Halasyamani L, Kaakaji R, Kauffman CA: Magnetic resonance imaging screening to identify spinal and paraspinal infections associated with injections of contaminated methylprednisolone acetate. *Jama* 2013;309:2465-2472.